

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

PAT-NO: JP405221845A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 05221845 A

TITLE: TYROSINASE INHIBITOR AND  
DERMATIC EXTERNAL PREPARATION  
USING THE SAME

PUBN-DATE: August 31, 1993

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

SAIDA, MASARU

INOUE, TOSHIKATA

TAGAMI, YOSHIHIRO

SHIMOZONO, YUJI

MUKAI, MIZUE

OTA, SHIGEO

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME COUNTRY

HISAMITSU PHARMACEUT CO INC

N/A

APPL-NO: JP04069033

APPL-DATE: February 17, 1992

INT-CL (IPC): A61K007/48, A61K007/00

**ABSTRACT:**

**PURPOSE:** To provide a dermatic external preparation, esp. skin whitening cosmetic or skin aging preventive, excellent in skin whitening effect and high in safety, containing, as active ingredient, specific compound(s) having tyrosinase activity inhibitory effect.

**CONSTITUTION:** The objective dermatic external preparation having the above-mentioned advantages, formulated with 0.001-20 (pref. 0.001-5)wt.%, as tyrosinase activity inhibitor, of at least one kind of

compound selected from  
(A) heterocyclic compounds (pref. benzoxazole derivatives, thiourea derivatives, 2- arylimino-1,3-dithiolane derivatives, thiazolidinone derivatives, sulfur-contg. lactam derivatives, 2-mercaptop-4-oxopyrimidine derivatives, or 2- mercaptoquinoline derivatives), (B) di-t-butyl-4-hydroxyphenyl derivatives (pref. chalcone derivatives or 3,5-di-t-butyl-4-hydroxystyrene derivatives), and (C) cinnamic acid derivatives.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio

DERWENT-ACC-NO: 1993-309110

DERWENT-WEEK: 199339

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Tyrosinase inhibitor and skin external agent for whitening skin and preventing ageing - comprises heterocyclic cpds. e.g. thiazolidinone derivs., di-tert.-butyl-4-hydroxy:phenyl and cinnamic acid derivs.

PATENT-ASSIGNEE: HISAMITSU PHARM CO LTD[HISM]

PRIORITY-DATA: 1992JP-0069033 (February 17, 1992)

PATENT-FAMILY:

|               |                 |          |
|---------------|-----------------|----------|
| PUB-NO        | PUB-DATE        |          |
| LANGUAGE      | PAGES           | MAIN-IPC |
| JP 05221845 A | August 31, 1993 | N/A      |
| 008           | A61K 007/48     |          |

**APPLICATION-DATA:**

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| PUB-NO         | APPL-DESCRIPTOR   |
| APPL-NO        | APPL-DATE         |
| JP 05221845A   | N/A               |
| 1992JP-0069033 | February 17, 1992 |

**INT-CL (IPC): A61K007/48**

**ABSTRACTED-PUB-NO: JP 05221845A**

**BASIC-ABSTRACT:**

The tyrosinase inhibitor contains one or a mixt. of heterocyclic cpds., di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl derivs. and cinnamic acid derivs. The heterocyclic cpd. is pref. one or a mixt. of specified thiourea derivs. 2-arylimino-1,3-dithiolanes, thiazolidinone derivs. sulphur-contg. lactam

derivs., 2-mercaptop-4-oxopyrimidine derivs. and 2-mercaptopquinoline derivs. The phenyl deriv. is pref. one or a mixt. of specified chalcone derivs. and 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxystyrene derivs.

USE - The same inhibitor whitens the skin and prevents skin ageing, being useful as a drug, quasi drug and cosmetic

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

DERWENT-CLASS: D21 E19

CPI-CODES: D08-B; E06-D02; E07-D12; E07-F01; E07-F03; E10-C04C; E10-E02E; E10-F02A2;

----- KWIC -----

Document Identifier - DID (1):  
JP 05221845 A

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-221845

(43)公開日 平成5年(1993)8月31日

| (51)Int.Cl. <sup>5</sup> | 識別記号 | 序内整理番号    | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|-----------|-----|--------|
| A 61 K 7/48              |      | 9051-4C   |     |        |
| 7/00                     |      | D 9165-4C |     |        |
|                          |      | C 9165-4C |     |        |
|                          |      | X 9165-4C |     |        |

審査請求 未請求 請求項の数13(全 8 頁)

|          |                 |         |   |
|----------|-----------------|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願平4-69033      | (71)出願人 | 000160522<br>久光製薬株式会社<br>佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 |
| (22)出願日  | 平成4年(1992)2月17日 | (72)発明者 | 斎田 勝<br>佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製<br>薬株式会社内    |
|          |                 | (72)発明者 | 井上 寿孝<br>佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製<br>薬株式会社内   |
|          |                 | (72)発明者 | 田上 義洋<br>佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製<br>薬株式会社内   |
|          |                 |         |   |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 チロシナーゼ阻害剤及びそれを用いた皮膚外用剤

(57)【要約】

【目的】 本発明はチロシナーゼ活性阻害作用を有する有効成分を含有してなる皮膚外用剤、特に美白化粧料及び皮膚老化防止剤に関する。

【構成】 チロシナーゼ活性阻害作用を有する複素環化合物又はジターシャブルー4-ヒドロキシフェニル誘導体又はケイ皮酸誘導体を含有してなる皮膚外用剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 複素環化合物又はジターシャルブチル-4-ヒドロキシフェニル誘導体又はケイ皮酸誘導体からなるチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項2】 請求項1記載の複素環化合物が一般式(1)

【化1】(式中、R<sub>1</sub>及びY<sub>1</sub>は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基又はトリフルオロメチル基を、Zは

【化2】(但し、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は水素原子又はアルキル基を、nは0~9の整数を表わす。)を、mは1~8の整数を表わす。)で示されるベンズオキサゾール誘導体からなるチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項3】 請求項1記載の複素環化合物が一般式(2)

【化3】(式中、Xは-CH-又は-N-原子を、Y<sub>2</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基を、R<sub>4</sub>は水素原子、低級アルキル基、置換ベンジルアルコキシカルボニルアルキル基及びインドリルメチル基を、R<sub>5</sub>は低級アルキル基を意味する)で示されるチオ尿素誘導体からなるチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項4】 請求項1記載の複素環化合物が一般式(3)

【化4】(式中、R<sub>6</sub>はハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基を、R<sub>7</sub>は水素原子又はアルキル基を意味する)でしめされる2-アリールイミノ-1,3-ジチオラン誘導体からなるチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項5】 請求項1記載の複素環化合物が一般式(4)

【化5】(式中、R<sub>6</sub>は水素原子又は低級アルキル基を、R<sub>9</sub>及びR<sub>10</sub>は水素原子又は低級アルキル基を、A<sub>1</sub>は無置換又は置換アリール基又はピリジル基を表わす)で示されるチアゾリジノン誘導体からなるチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項6】 請求項1記載の複素環化合物が一般式(5)

【化6】(式中、1は0又は1の整数を、R<sub>9</sub>は水素原子又は低級アルキル基を、R<sub>10</sub>は水素原子又は低級アルキル基を、A<sub>2</sub>は無置換又は置換されたアリール基又はピリジル基を表わす)で示される、含硫黄ラクタム誘導体からなるチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項7】 請求項1記載の複素環化合物が一般式(6)

【化7】(式中、R<sub>11</sub>は低級アルキル基又はフェニル基を、A<sub>3</sub>は無置換又は置換アリール基及びピリジル基を意味する)で示される2-メルカプト-4-オキソピリミジン誘導体からなるチロシナーゼ活性阻害剤。

## 【請求項8】 請求項1記載の複素環化合物が一般式(7)

【化8】(式中、1は0又は1の整数を、A<sub>4</sub>は無置換又は置換されたアリール基又はピリジル基を表わす)で示される、2-メルカプトキノリン誘導体からなるチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項9】 請求項1記載のジターシャルブチル-4-ヒドロキシフェニル誘導体が一般式(8)

【化9】(式中、R<sub>9</sub>は水素原子又は低級アルキル基を、A<sub>5</sub>は無置換もしくは1~3個の置換基を有する芳香環を意味する)で示されるカルコン誘導体からなるチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項10】 請求項1記載のジターシャルブチル-4-ヒドロキシフェニル誘導体が一般式(9)

【化10】(式中、A<sub>6</sub>は低級アルキル基、無置換又は置換アリール基または環状アミノ基を、X<sub>1</sub>はN原子又はS原子を、Y<sub>2</sub>はO原子、N原子又は低級アルキルアミノ基を意味する)で示される3,5-ジターシャルブチル-4-ヒドロキシスチレン誘導体からなるチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項11】 請求項1記載のケイ皮酸誘導体が一般式(10)

【化11】(式中、A<sub>7</sub>は無置換もしくは置換されたベンゼン環又は複素環を意味する)で示されるケイ皮酸誘導体からなるチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項12】 請求項1記載のチロシナーゼ活性阻害剤を有効成分とすることを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項13】 美白化粧料又は皮膚老化防止剤として用いることを特徴とする請求項12記載の皮膚外用剤。

## 30 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明はチロシナーゼ活性阻害作用を有する複素環化合物又はジターシャルブチル-4-ヒドロキシフェニル誘導体又はケイ皮酸誘導体に関する。又、これらの有効成分を含有してなる皮膚外用、特に美白化粧料及び皮膚老化防止剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】メラニンは皮膚に存在し、その生成は皮膚組織中の色素細胞内でチロシナーゼの作用によってチロシンがドーパ等を経てメラニンを生成するものとされている。そして、メラニン量の過剰の生成は皮膚の表面にシミ・ソバカス等の美容上の欠陥、並びに肝臓等の色素沈着症等の病理的欠陥を生じるものである皮膚の表面に生成したメラニンに対して脱色剤、例えばハイドロキノン、ハイドロキノンモノベンジルエーテル等を配合した外用剤が用いられていたが、これらは強い白色作用を有するものであるが色素細胞の変性、致死を主作用とするもので、皮膚本来の生理機能を損ない、斑状もしくは網状の白斑を副作用として生じるおそれがあり好ましくない。又、コウジ酸含有の外用剤が市販されているが、

作用的に問題がある。そこで、上記のメラニンの生成機構に着目しチロシナーゼ活性を阻害する物質を種々検討するに至った。尚、本発明の有効成分である複素環化合物又はジターシャルブチル-4-ヒドロキシフェニル誘導体又はケイ皮酸誘導体はいずれも公知化合物であるが、チロシナーゼ活性阻害作用について全く検討されておらず、ましてや美白を目的とした皮膚外用剤としては今まで全く知られていない。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明はチロシナーゼ活性阻害剤の提供並びにこれらの有効成分を含有する上記問題点を解決した皮膚外用剤、特に美白化粧料及び皮膚老化防止剤を提供することを目的とする。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は下記一般式(1)～(10)について順次説明する。すなわち、一般式(1)

## 【0005】

## 【化12】

【0006】(式中、R<sub>1</sub> 及びY<sub>1</sub> は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、アルコキシ基又はトリフルオロメチル基を、Zは

## 【0007】

## 【化13】

【0008】(但し、R<sub>2</sub> 及びR<sub>3</sub> は水素原子又はアルキル基を、nは0～9の整数を表わす。)を、mは1～8の整数を表わす。)で示されるベンズオキサゾール誘導体について更に具体的に説明すると、R<sub>1</sub> 及びY<sub>1</sub> のハロゲン原子とは弗素、塩素、臭素又は沃素を、アルキル基とは炭素数1～10の直鎖状又は分岐状のアルキル基(例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、i so-ブロピル、n-ブチル、i so-ブチル基等を)、アルコキシ基とは炭素数1～8の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、i so-ブロポキシ、n-ブトキシ、i so-ブトキシ、t er t-ブトキシ基等)を、またZにおけるR<sub>2</sub> 及びR<sub>3</sub> のアルキル基とは炭素数1～7の直鎖状又は分岐状のアルキル基(例えば、メチル、エチル、n-ブロピル、i so-ブロピル基等)を意味する。尚、この一般式(1)記載の化合物は特開昭63-77866号公報に記載されている。

【0009】次に、一般式(2)

## 【0010】

## 【化14】

【0011】(式中、Xは-CH-又は-N-原子を、Y<sub>2</sub> は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基を、R<sub>4</sub> は水素原子、低級アルキル基、置換ベンジルアルコキシカルボニルアルキル基及びインドリルメチル基を、R<sub>5</sub> は低級アルキル基を意味する)で示されるチオ尿素誘導体について更に具体的に説明す

10

ると、XはCH又はN原子を意味し、それぞれベンゼン環及びピリジン環を形成する。Y<sub>2</sub> 、R<sub>4</sub> 及びR<sub>5</sub> の低級アルキル基とはメチル、エチル、n-ブロピル、i so-ブロピル、n-ブチル、i so-ブチル基等を、Y<sub>2</sub> の低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、i so-ブロポキシ、n-ブトキシ、i so-ブトキシ、t er t-ブトキシ基等を、Y<sub>2</sub> のハロゲン原子とはY<sub>1</sub> のハロゲン原子と同じ意味を表わす。

R<sub>4</sub> は水素原子、メチル基、イソブロピル基、イソブチル基、ヒドロキシメチル基、バラヒドロキシベンジル基、メルカプトメチル基、2-メチルチオエチル基、メトキシカルボニルメチル基及びインドリルメチル基等を意味する。尚、この一般式(1)記載の化合物は特開昭62-5951号公報に記載されている。

【0012】次に、一般式(3)

## 【0013】

## 【化15】

【0014】(式中、R<sub>6</sub> はハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基を、R<sub>7</sub> は水素原子又はアルキル基を意味する)で示される2-アリールイミノ-1,3-ジチオラン誘導体について更に具体的に説明すると、R<sub>6</sub> は弗素、塩素、臭素又は沃素等のハロゲン原子、ニトロ基、トリフルオロメチル基、水酸基、メルカプト基又はメトキシ、エトキシ、n-ブロポキシ、i so-ブロポキシ、n-ブトキシ、i so-ブトキシ、t er t-ブトキシ等の低級アルコキシ基、又はメチルチオ、エチルチオ、n-ブチルチオ及びt er t-ブチルチオ等の低級アルキルチオ基を意味する。R<sub>7</sub> は水素原子又はアルキル基を意味するが、アルキル基とは一般式(1)中のR<sub>1</sub> のアルキル基と同じ意味を有する。尚、この一般式(3)記載の化合物は特開昭62-209076号公報に記載されている。

【0015】次に、一般式(4)

## 【0016】

## 【化16】

【0017】(式中、R<sub>6</sub> は水素原子又は低級アルキル基を、R<sub>9</sub> 及びR<sub>10</sub> は水素原子又は低級アルキル基を、A<sub>1</sub> は無置換又は置換アリール基又はピリジル基を表わす)で示されるチアゾリジノン誘導体。

【0018】次に、一般式(5)

## 【0019】

## 【化17】

【0020】(式中、1は0又は1の整数を、R<sub>8</sub> は水素原子又は低級アルキル基を、R<sub>10</sub> は水素原子又は低級アルキル基を、A<sub>2</sub> は無置換又は置換されたアリール基又はピリジル基を表わす)で示される、含硫黄ラクタム誘導体。前記一般式(4)及び(5)について更に具体的に説明すると、R<sub>8</sub> は水素原子又はメチル、エチル、n-ブロピル、i so-ブロピル、n-ブチル、i so-

50

ーブチル、*tert*-ブチル等の低級アルキル基を、R<sub>9</sub> 及びR<sub>10</sub>の低級アルキル基とはメチル、エチル、プロピル、ブチル基等を、A<sub>1</sub> 及びA<sub>2</sub> の無置換アリール基はフェニル基又はメチル、エチル、プロピル、ブチル等の低級アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等の低級アルコキシ基、塩素、臭素、沃素、弗素等のハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、水酸基、トリフルオロメチル基が任意に1～3個置換したフェニル基を、ピリジル基は2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル基を意味するものである。尚、一般式(5)の10 1は0又は1の整数を意味し、それぞれ含硫黄5員環及び6員環ラクタム構造をとるものである。尚、一般式(4)記載の化合物は特公平1-44708号公報、又一般式(5)記載の化合物は特公平1-44707号公報に記載されている。

【0021】次に一般式(6)

【0022】

【化18】

【0023】(式中、R<sub>11</sub>は低級アルキル基又はフェニル基を、A<sub>3</sub>は無置換又は置換アリール基及びピリジル基を意味する)で示される2-メルカプト-4-オキソピリミジン誘導体。

【0024】次に一般式(7)

【0025】

【化19】

【0026】(式中、1は0又は1の整数を、A<sub>4</sub>は無置換又は置換されたアリール基又はピリジル基を表わす)で示される、2-メルカプトキノリン誘導体。前記一般式(6)及び(7)について更に具体的に説明すると、R<sub>11</sub>はメチル、エチル、n-プロピル、i so-ブチル等の低級アルキル基又はフェニル基を、1は0又は1の整数を意味し、一般式(8)の化合物においてはそれぞれスルフィド又はスルホキシドの構造をとる。A<sub>3</sub>及びA<sub>4</sub>は無置換もしくは置換されたアリール基又はピリジル基を表わし、具体的には一般式(4)及び(5)のAと同じ意味を表わす。すなわち、一般式(6)においてはピリミジン環を有するスルフィドを一般式(7)においてはキノリン環を有するスルホキシドを意味する。尚、一般式(6)記載の化合物は特開平3-27363号公報、又一般式(7)記載の化合物は特開平62-209062号公報に記載されている。

【0027】次に一般式(8)

【0028】

【化20】

【0029】(式中、R<sub>9</sub>は水素原子又はメチル、エチル、n-プロピル、i so-ブチル、n-ブチル、i so-ブチル、*tert*-ブチル等の低級アルキル基を、A<sub>5</sub>は無置換もしくは1～3個の置換基を有する芳香環を意味する)で示されるカルコン誘導体からなるチ

ロシナーゼ活性阻害剤について更に具体的に説明すると、R<sub>8</sub>は前記一般式(4)及び(5)のR<sub>8</sub>と同じく水素原子又はメチル基を、A<sub>5</sub>は無置換もしくは置換された芳香環、具体的には3-5-ジターシャルブチル-4-ヒドロキシフェニル基を有するカルコン型の構造をとるものである。尚、一般式(8)記載の化合物はJ. Med. Chem. 32(1) 100-104(1989)に記載されている。

【0030】次に一般式(9)

【0031】

【化21】

【0032】(式中、A<sub>6</sub>は低級アルキル基、無置換又は置換アリール基または環状アミノ基を、X<sub>1</sub>はN原子又はS原子を、Y<sub>2</sub>はO原子、N原子又は低級アルキルアミノ基を意味する)で示される3,5-ジターシャルブチル-4-ヒドロキシスチレン誘導体について更に具体的に説明すると、A<sub>6</sub>の低級アルキル基とはメチル、エチル、n-プロピル、i so-プロピル等の炭素数1～5の直鎖状又は分岐状のアルキル基を、無置換又は置換フェニル基とはフェニル基又はメチル、エチル、プロピル、ブチル等の低級アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等の低級アルコキシ基、塩素、臭素、沃素、弗素等のハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、水酸基、トリフルオロメチル基が任意に1～3個置換したフェニル基を意味する。A<sub>6</sub>の環状アミノ基とはピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ等の5～6員環状アミノ基を意味する。Y<sub>2</sub>の低級アルキルアミノ基とはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基等の炭素数1～4の直鎖状アミノ基を意味する。尚、

20 X<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>及びA<sub>6</sub>の関係は次の様に特定される。

①X<sub>1</sub>が窒素原子、Y<sub>2</sub>が酸素原子の場合にはオキサゾロン環を形成し、A<sub>6</sub>は低級アルキル基をとる。

②X<sub>1</sub>が窒素原子、Y<sub>2</sub>が窒素原子又は低級アルキルアミノ基の場合にはイミダゾロン環を形成し、A<sub>6</sub>は低級アルキル基に特定されない。

③X<sub>1</sub>が硫黄原子、Y<sub>2</sub>が窒素原子の場合にはチアゾロン環を形成し、A<sub>6</sub>は主として環状アミノ基をとる。

尚、一般式(9)記載の化合物はChem. pharm. Bull. 34(4) 1619-1627(1986)に記載されている。

【0033】次に一般式(10)

【0034】

【化22】

【0035】(式中、A<sub>7</sub>は無置換もしくは置換されたベンゼン環又は複素環を意味する)で示されるケイ皮酸誘導体について更に具体的に説明すると、A<sub>7</sub>はハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基又はニトロ基、アミノ基、水酸基、トリフルオロメチル基等の置換基を任意に1～3個有するベンゼン、又はピリジン、ピリミジン、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキ

サゾール、チアゾール等の複素環を意味する。

【0036】尚、本発明の一般式(1)～(10)で示される化合物は必要に応じ無機塩(ナトリウム塩、アルミニウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等)又は有機塩(フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、リジン塩等)の付加塩を形成させることができる。本発明の皮膚外用剤の処方にあたっては前記化合物の中から1種又は2種異状が選択される。これらの誘導体は皮膚外用剤全量中に0.001～20重量%配合すればよく、好ましくは0.001～5重量%である。0.001重量%より少ない量では充分な美白効果は得られず、20重量%より多くしても美白効果は上がらない。

【0037】本発明の皮膚外用剤には、請求項目記載の必須成分の他に既存の美白作用を有する薬剤、保湿作用を有する薬剤など通常の化粧品や医薬部外品、医薬品等の皮膚外用剤に用いられている薬剤及び製剤上許容し得る基剤が配合可能である。本発明の皮膚外用剤としては、上記有効成分の他に通常医薬品、医薬部外品又は化粧品等に用いられる原料、例えば界面活性剤、油分、アルコール類、保湿剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、キレート剤、pH調整剤、香料、色素、紫外線吸収・散乱剤、ビタミン類、アミノ酸類、水など配合可能である。

【0038】具体的には、界面活性剤としては、親油型グリセリンモノステアレート、自己乳化型グリセリンモノステアレート、ポリグリセリンモノステアレート、ソルビタンモノオレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレングリセリルモノオレート、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレン化ステロール、ポリオキシエチレン化ラノリン、ポリオキシエチレン化ミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等のノニオン界面活性剤、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸カリウム、セチル硫酸ナトリウム、ラウリルリン酸ナトリウム、パルミチン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンラウリルリン酸ナトリウム、N-アシルグルタミン類ナトリウム等のアミオノン界面活性剤、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム等のカチオン界面活性剤、塩酸アルキルアミノエチルグリシン液、レシチン等の両性界面活性剤等を例示することができる。

【0039】油分としては、ヒマシ油、オリーブ油、カカオ脂、椿油、ヤシ油、木ロウ、ホホバ油、グレープシード油、アボガド油等の植物油脂類、ミンク油、卵黄油等の動物油脂類、ミツロウ、鯨ロウ、ラノリン、カルナウバロウ、キャンデリラロウ等のロウ類、流動パラフィン、スクワラン、マイクロクリスタリンワックス、セレンワックス、パラフィンワックス、ワセリン等の炭化水素類、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、イソステアリン酸、ベヘニン酸等の天然及び

合成脂肪酸類、セタノール、ステアリルアルコール、ヘキシルデカノール、オクチルドデカノール、ラウリルアルコール等の天然及び合成高級アルコール類、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸オクチルドデシル、コレステロールオレート等のエステル類を例示することができる。

【0040】保湿剤としては、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ソルビトール、ポリグリセリン、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール等の多価アルコール類、アミノ酸、乳酸ナトリウム、ピロリドンカルボン酸ナトリウム等のNMF成分、ヒアルロン酸、コラーゲン、ムコ多糖類、コンドロイチン硫酸等の水溶性高分子物質を例示することができる。

【0041】増粘剤としては、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、硅酸アルミニウム、マルメロ種子抽出物、トラガントガム、デンプン等の天然高分子物質、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、可溶性デンプン、カチオン化セルロース等の半合成高分子物質、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等の合成高分子物質等を例示することができる。防腐剤としては、安息香酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、デヒドロ酢酸塩、パラオキシ安息香酸エステル、2,4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、3,4,4'-トリクロロカルバニド、塩化ベンザルコニウム、ヒノキチオール、レゾルシン、エタノール等を例示することができる。

【0042】酸化防止剤としては、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸等を、キレート剤としては、エデト酸二ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸塩、ピロリン酸塩、ヘキサメタリン酸塩、クエン酸、酒石酸、グルコン酸等を、pH調整剤としては、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、クエン酸、クエン酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、リン酸水素カリウム等をそれぞれ例示することができる。

【0043】紫外線吸収・散乱剤については、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、オクチルジメチルパラアミノベンゾエート、エチルヘキシルパラメトキシサイナメート、酸化チタン、カオリン、タルク等を例示することができる。ビタミン類としては、ビタミンA、ビタミンB、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンF、ビタミンK、ビタミンP、ビタミンU、カルニチン、フェルラ酸、γ-オリザノール、α-リボ酸、オロット酸及びその誘導体を例示することができる。

【0044】アミノ酸類としては、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオ

ニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン及びその誘導体等を例示することができる。尚、任意成分は、これらに限定されるものではない。上記有効成分と任意成分を適当に配合することにより、化粧水、クリーム、ローション、スキンミルク、乳剤、パック剤、軟膏、ゲル、ゲルクリーム、パップ、スチック、スプレー、パウダー又は石鹼等種々の製品形態として用いることができる。

## 【0045】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明する。本発明は勿論これにより限定されるものではない。

## 実施例1 チロシナーゼに対する酵素阻害作用

(試験方法) マッシュルーム由来のチロシナーゼを酵素源として、本発明化合物の酵素阻害作用を検討した。すなわち、1.0 mMのドーバーに被験化合物及び酵素を添加し、37°Cでインキュベーションした。反応停止後、生成された赤紫色の反応溶液を490 nmにて吸光度測定した。結果は被験物質無添加群からの抑制率にて表1～9に示した。尚、表1～10はそれぞれ一般式(1)～(10)の化合物のデータに対応している。

## 【0046】

## 【表1】 チロシナーゼ阻害作用

## 【0047】

## 【表2】 チロシナーゼ阻害作用

## 【0048】

## 【表3】 チロシナーゼ阻害作用

## 【0049】

## 【表4】 チロシナーゼ阻害作用

## 【0050】

## 【表5】 チロシナーゼ阻害作用

## 【0051】

## 【表6】 チロシナーゼ阻害作用

## 处方例1 (クリーム)

|   |              |      |
|---|--------------|------|
| A | ステアリン酸       | 15.0 |
|   | グリセリン        | 3.0  |
|   | モノステアリルグリセリン | 4.0  |
|   | N o. 1の化合物   | 2.0  |
| B | トリエタノールアミン   | 0.1  |
|   | プロピレングリコール   | 10.0 |
|   | 精製水          | 残量   |

A及びBを別個に加熱溶解し、AにBを添加して攪拌乳化後、冷却してクリームを得た。※

## 处方例2 (クリーム)

|   |                  |     |
|---|------------------|-----|
| A | ステアリン酸           | 3.0 |
|   | セチルアルコール         | 7.0 |
|   | スクワラン            | 7.0 |
|   | ポリオキシエチレンセチルエーテル | 3.0 |

## \*【0052】

## 【表7】 チロシナーゼ阻害作用

## 【0053】

## 【表8】 チロシナーゼ阻害作用

## 【0054】

## 【表9】 チロシナーゼ阻害作用

## 【0055】

## 【表10】 チロシナーゼ阻害作用

## 【0056】 実施例2 B-16細胞におけるメラニン

## 10 量への影響

(試験方法) 本発明化合物のメラニン生成抑制作用をメラニン細胞を用いて検討した。すなわち、マウスB-16めらのーま細胞を10% FBS及び90 μg/mlのテオフィリンを含むダルベッコ変法イーグル培地に2日間培養後、被験化合物を4間添加した。最終添加の翌日に及川らの方法によりメラニンを抽出し、吸光度計を用い400 nmにてメラニン量を測定した。結果は被験化合物無添加群を対照群として、細胞10<sup>6</sup>個当たりの抑制率にて表示し、表11に示す。

## 20 【0057】

## 【表11】 B-16細胞におけるメラニン量への影響

## 【0058】 実施例3 安全性

(試験方法) 本発明化合物の安全性試験の一環として、マウスでの皮下投与における急性(単回投与)毒性試験をup and down法を用いて実施した。すなわち、ddy系雄性マウスの頸部皮下に被験物質を投与後、一般症状並びに死亡の有無を一週間観察した。得られた結果を表12に示す。

## 【0059】

## 30 【表12】 マウスにおける単回投与試験

以上の結果から、本被験化合物はいずれも高い安全性を有していることが判明した。

【0060】最後に、本発明の皮膚外用剤を用いた各種処方例を示す。重量%で配合量を表わす。

|                        | 11 | 12   |
|------------------------|----|------|
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート |    | 3.0  |
| 流動パラフィン                |    | 10.0 |
| 香料                     |    | 0.2  |
| N o. 1 の化合物            |    | 0.5  |
| B プロピレングリコール           |    | 5.0  |
| グリセリン                  |    | 2.0  |
| 防腐剤・酸化防止剤              |    | 適量   |
| 精製水                    |    | 残量   |

A及びBを別個に加熱溶解し、AにBを添加して攪拌乳 \*【0062】  
化後、冷却してクリームを得た。 \*10

## 処方例3（乳液）

|              |     |
|--------------|-----|
| A ステアリン酸     | 0.2 |
| セチルアルコール     | 1.8 |
| ワセリン         | 2.0 |
| 流動パラフィン      | 8.0 |
| モノステアリルグリセリン | 2.0 |
| N o. 21 の化合物 | 1.0 |
| メチルパラベン      | 0.1 |
| 香料           | 0.2 |
| B トリエタノールアミン | 0.5 |
| プロピレングリコール   | 5.0 |
| 精製水          | 残量  |

A及びBを別個に加熱溶解し、AにBを添加して攪拌乳 \*【0063】  
化後、冷却して乳液を得た。 \*※

## 処方例4（ローション）

|              |      |
|--------------|------|
| エチルアルコール     | 15.0 |
| プロピレングリコール   | 3.0  |
| モノステアリルグリセリン | 4.0  |
| N o. 1 の化合物  | 2.0  |
| トリエタノールアミン   | 0.1  |
| プロピレングリコール   | 10.0 |
| 精製水          | 残量   |

各成分を均一に攪拌、混合、溶解してローションを得た。 ★【0064】

## 処方例5（軟膏）

|                        |      |
|------------------------|------|
| A ミツロウ                 | 3.0  |
| 流動パラフィン                | 0.5  |
| ワセリン                   | 15.0 |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート | 2.0  |

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| ステアリン酸                | 2.0 |
| 防腐剤                   | 適量  |
| 香料                    | 0.2 |
| B N o. 36 の化合物のナトリウム塩 | 3.0 |
| 1, 3-ブチレングリコール        | 2.0 |
| 精製水                   | 残量  |

A及びBを別個に加熱溶解し、AにBを添加して攪拌乳 ☆【0065】  
化後、冷却して軟膏を得た。 ☆

## 処方例6（パック）

13

|                        |      |
|------------------------|------|
| A エタノール                | 10.0 |
| グリセリン                  | 4.0  |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート | 1.0  |
| 防腐剤                    | 適量   |
| 香料                     | 0.2  |
| N o. 34の化合物            | 0.2  |
| B ポリビニルアルコール           | 1.0  |
| 精製水                    | 15.0 |

Bを加熱溶解冷却し、Aを添加して攪拌後、均一にして \*【0066】  
パックを得た。

\*10

処方例7 (化粧水)

|                        |      |
|------------------------|------|
| エタノール                  | 10.0 |
| グリセリン                  | 4.0  |
| N o. 76の化合物のナトリウム塩     | 1.0  |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート | 1.0  |
| 香料                     | 0.2  |
| 精製水                    | 残量   |

各成分を均一に攪拌、混合溶解して化粧水を得た。 \* \* 【0067】

処方例8 (パウダー)

|             |     |
|-------------|-----|
| 結晶性セルロース    | 5.0 |
| 微粒子酸化チタン    | 3.0 |
| 球状ケイ酸カルシウム  | 3.0 |
| N o. 59の化合物 | 3.0 |
| スクワラン       | 5.0 |
| タルク         | 残量  |

各成分を均一に攪拌、混合してパウダーを得た。

【0068】

【発明の効果】本発明の一般式(1)～(10)で示される化合物及びその塩類はメラニン形成に関与するチロ★

★シナーゼの活性を阻害し、美白効果に優れ且つ安全性の高い皮膚外用剤、特に美白化粧料又は皮膚老化防止剤等の医薬品、医薬部外品及び化粧品として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 下園 雄治

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製  
薬株式会社内

(72)発明者 迎 瑞恵

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製  
薬株式会社内

(72)発明者 太田 重雄

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製  
薬株式会社内